UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 101

L'effet digitalique en fonction des mécanismes métaboliques de l'insuffisance cardiaque

(revue générale de l'état actuel de la question)

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1964

PAR

André PUDDU

Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM.	DARDENNE.....	*Président*
	BARDIER	*Assesseurs*
	GÉRAUD	
	RIBET	
	LE TALLEC	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE VAUTHIER
2, rue Temponières
—
1964

L'effet digitalique en fonction des mécanismes métaboliques de l'insuffisance cardiaque

(revue générale de l'état actuel de la question)

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1964 N° 101

L'effet digitalique en fonction des mécanismes métaboliques de l'insuffisance cardiaque

(revue générale de l'état actuel de la question)

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1964

PAR

André PUDDU

Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM.	DARDENNE.....	*Président*
	BARDIER	
	GÉRAUD	*Assesseurs*
	RIBET	
	LE TALLEC	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE VAUTHIER
2, rue Temponières

1964

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... M. LAZORTHES
1er ASSESSEUR ..... M. BLANC
2e ASSESSEUR ..... M. SQREL

DOYENS HONORAIRES

MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RIBAUT, VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BOUNHOURE, BUGNARD.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	MERIEL
Clinique médicale		GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique		FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du cancer		GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..		BAZEX
Clinique des maladies de la tuberculose et pat. int.		MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires		LHEZ
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL
Clinique médicale de la première enfance		BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie		LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique		GERAUD
Clinique obstétricale		GUILHEM (P.)
Clinique odonto-stomatologique		CADENAT
Clinique ophtalmologique ..		CALMETTES
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale		CALVET
Clinique rhumatologique ...		RUFFIE (R.)
Clinique traumatologique des membres		RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale		PONTONNIER
Anatomie		N...
Anatomie appliquée		POULHES
Anatomie pathologique ...		FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale		ANDRIEU
Chimie biologique		**VALDIGUIE**
Electro-radiologie		MARQUES
Embryologie générale		BROUSSY (J.)
Histologie		BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie		DARNAUD
Médecine légale et médecine du travail		PLANQUES
Médecine sociale		N...
Parasitologie		BOUISSET
Pathologie chirurgicale		DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale ...		SENDRAIL
Physico-chimie		AUVERGNAT
Physiologie		LAPORTE (Y.)
Physiologie appliquée et pharmacologie		BAISSET
Physique biologique et médicale		N...
Propédeutique médicale ..		LAPORTE (J.)
Thérapeutique		DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	M.	COULOUMA
Bactériologie	Mme	ENJALBERT
Biochimie médicale	MM.	DOUSTE-BLAZY
Médecine générale		MONNIER
Oto-Rhino-Laryngologie ...		CLAUX
Pathologie médicale		BOULARD
Pathologie chirurgicale ...		LAGROT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et Embryologie.	MM.	PLANEL
Ophtalmologie		DEODATI
Parasitologie		RUFFIE (J.)
Physiologie		MONTASTRUC
Physique médicale		BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	MM.	BASTIDE
Anatomie Pathologique ...		BOUISSOU
Anesthésiologie		LARENG
Carcinologie		ESTRADE
Chirurgie générale		ENJALBERT
»		GEDEON
»		SARRAZIN
»		SOUQUET
Electro-radiologie		PONS
Hématologie		DUCOS
Histologie et embryologie ..		GUILHEM (A.)
Maladies infectieuses		ARMENGAUD
Pathologie expérimentale ..		GLEIZES
Physiologie		BESSOU
Physique médicale		COMMANAY
Pneumo-phtisiologie		MIGUERES

AGREGES

Médecine générale	MM.	RIBAUD
»		CALAZEL
»		RASCOL
»		RIBET
»		FICAT
Chirurgie générale		PASQUIE
»		GAUBERT
»		
Dermatologie et syphiligraphie		DUPRE
Hydrologie		DENARD
Médecine légale		GREZES-RUEFF
Neurochirurgie		ESPAGNO (J.)
Neurologie et psychiatrie ..		GAYRAL
Obstétrique		ESPAGNO (G.)
Ophtalmologie		BEC
Pneumo-phtisiologie		DELAUDE

AGREGES LIBRES

Anatomie	MM.	THOMAS
Pathologie chirurgicale ...		DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie .	Mme	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle	MM.	BOURBON
Chimie pharmaceutique ...		BLANC
Matière médicale		VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		CAUJOLLE
Pharmacie galénique		STANISLAS
Zoologie		ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique	MM.	ROQUES
Pharmacie		COUTURIER
Sciences Naturelles	Mme	CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie	MM.	BREUILLAUD
Sciences Physiques		PITET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie	M.	BROUSSY (G.)

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	MM.	ROCHE
Secrétaire		BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891

A MA MERE ET A MON PERE

En témoignage des lourds sacrifices qu'ils m'ont consentis.

A TOUTE MA FAMILLE

En gage de mon affection.

A TOUS MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0080

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DARDENNE

Professeur de thérapeutique
Médecin des hôpitaux

Nous avons beaucoup apprécié vos qualités humaines, vos conseils et la valeur de votre enseignement clinique. Puisse, la réalisation de ce travail, que vous avez bien voulu nous confier, être le témoignage de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur BARDIER

Professeur de clinique médicale de la première enfance
Médecin des hôpitaux

Avec notre reconnaissance pour son enseignement clinique, pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé et pour avoir bien voulu siéger à notre Jury de Thèse.

Monsieur le Professeur GERAUD

Professeur de clinique neurologique et psychiatrique
Médecin des hôpitaux
Membre titulaire de la Société Française de Neurologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

En témoignage de notre reconnaissance pour son enseignement et pour l'honneur qu'il nous fait de siéger à notre Jury de Thèse.

Monsieur le Professeur RIBET

Professeur agrégé de Médecine Générale

En remerciement de l'excellent enseignement reçu à la Faculté et pour avoir bien voulu être membre de notre Jury de Thèse.

Monsieur le Professeur LE TALLEC

Professeur agrégé de Médecine Générale

Avec notre reconnaissance et nos remerciements pour l'enseignement clinique que vous nous avez donné au cours de nos études.

A MES MAITRES DE LA FACULTE

ET DES HOPITAUX

A MES CHEFS DE CONFERENCE D'EXTERNAT

A MES CAMARADES DE PROMOTION

INTRODUCTION

Alors que la thérapeutique, en cardiologie comme dans les autres domaines, est dominée par l'évolution des techniques chirurgicales et le perfectionnement de la chimiothérapie, la thérapeutique tonicardiaque de l'insuffisance cardiaque n'a pas changé. Rien n'a pu encore supplanter les digitaliques.

Actuellement, grâce au perfectionnement des techniques d'exploration biochimiques et à une approche toujours plus précise des phénomènes physico-chimiques des échanges cellulaires, on étudie les facteurs métaboliques qui agissent dans l'insuffisance cardiaque et dans la thérapeutique digitalique.

Jusqu'à présent on a réalisé des études fragmentaires portant sur des éléments très spécifiques.

LOUBATIERES et LABORIT entre autres se sont penchés sur ces problèmes et sont les seuls, à notre connaissance, à avoir effectué une synthèse de leurs études sur cette question en pleine évolution.

Nous n'avons pas trouvé d'étude synthétique portant à la fois d'une part, sur la biochimie et la physicochimie de la contraction cardiaque et d'une manière générale de la fonction cardio-circulatoire, d'autre part sur l'action des digitaliques.

C'est alors que nous avons essayé de faire une mise au point une revue générale de l'état actuel de nos connaissances sur l'insuffisance cardiaque et sur l'action digitalique. Nous nous rendons compte combien notre entreprise est hasardeuse et combien elle doit être imparfaite car beaucoup d'éléments manquent.

Nous avons voulu orienter cette mise au point sur les facteurs métaboliques, et singulièrement ioniques, qui peuvent interférer dans toute insuffisance cardiaque avec la thérapeutique digitalique.

Nous avions l'intention d'étudier certains éléments métaboliques de la thérapeutique digitalique; malheureusement nous nous sommes trouvés aux prises avec des difficultés qui ne nous ont pas permis de mener à bien notre expérimentation. D'une part, des suites de circonstances assez étonnantes, le Service d'Hospice de M. le Professeur DARDENNE, qui pouvait se prêter fort bien à l'étude des cardiopathies chroniques, n'a pas reçu depuis un an d'insuffisance cardiaque. Les seuls grands malades qui ont pu être étudiés étaient déjà hospitalisés au départ de l'expérimentation projetée. D'autre part nous avons éprouvé d'énormes difficultés de laboratoire, en dehors des dosages ioniques que nous avons réalisés nous mêmes. Ainsi, étant donné toutes ces difficultés, nous avons dû nous contenter de bilans très fragmentaires, irréguliers et, de ce fait, non comparatifs.

Notre étude porte sur 15 observations réalisées sur huit malades dont certains ont reçu plusieurs cures digitaliques. Avant et après chacune de ces cures nous avons pratiqué des dosages ioniques, plasmatiques et urinaires, afin de noter les mouvements ioniques sous l'influence des digitaliques. Nous devons avouer la carence de notre expérimentation, portant sur des cas très limités.

Néanmoins, il ne nous paraît pas inutile de présenter dans une revue générale la synthèse des connaissances actuelles sur une question qui est en plein mouvement, confrontées aux quelques réflexions que nous ont suggérées les bilans, bien que très insuffisants, qui ont été réalisés, et surtout une observation clinique bien orientée.

Dans cette revue synthétique nous voudrions montrer que se fait une certaine évolution dans la pensée de l'insuffisance cardiaque et dans l'orientation de sa thérapeutique.

Le plan que nous avons adopté est le suivant :

— *Excitabilité et contractilité du myocarde normal.*

— *Facteurs métaboliques de l'insuffisance cardiaque.*

— *L'effet digitalique et les facteurs métaboliques de l'insuffisance cardiaque.*

EXCITABILITÉ ET CONTRACTILITÉ DU MYOCARDE NORMAL

I. — EXCITABILITE

1° *A l'état de repos :*

Selon K BRECHT, chaque cellule musculaire est entourée par une membrane constituée de protéines et de lipides. Ces membranes constituent un obstacle à la diffusion de beaucoup de substances. Il en résulte que la répartition de certains corps dissous des deux côtés de la membrane n'est pas identique mais *asymétrique.* Il faut compter parmi ces corps les ions avec leur charge électrique.

Les propriétés électriques d'une membrane à savoir le potentiel de repos, résultent en partie de cette *répartition ionique asymétrique.* C'est là en effet une condition nécessaire à l'existence du potentiel de membrane mais non la seule.

La seconde condition tient à la *membrane cellulaire elle-même.* En effet il faut savoir que si une membrane complètement imperméable sépare des électrolytes de concentrations différentes, il n'existera pas de potentiel de membrane.

Par contre si la membrane peut être franchie par une certaine variété d'ions, par exemple les ions potassium, alors il y aura apparition d'un potentiel de membrane.

Bien des constatations plaident en faveur du fait que la membrane de la fibre musculaire au repos n'est pratiquement perméable qu'au potassium.

Le potentiel de repos est donc essentiellement dû au potassium (K BRECHT).

—BRECHT en donne l'explication suivante : les ions K+ à l'intérieur de la cellule se trouvent à une concentration 30 à 50 fois supérieure à celle à laquelle ils se trouvent dans le

milieu extracellulaire. Ce gradient de concentration ionique a pour effet de provoquer une sortie des ions K+ vers l'extérieur de la cellule.

Pour BRECHT « la charge négative de ces ions K+ étant constituée par de gros ions protéiques ou phospates qui ne réussissent pas à franchir la membrane à cause de leurs dimensions, il y aura rétention d'ions K+ grâce à leur partenaire non diffusible ce qui explique la différence de potentiel au niveau de la membrane par la répartition asymétrique des électrolytes ».

— à l'intérieur de la cellule la charge sera négative.

— à l'extérieur, elle sera positive ; la différence de potentiel qui en résulte est appelée potentiel de repos ou de lésion comme nous l'avons dit plus haut, ce potentiel de repos est essentiellement dû au potassium.

En résumé, on peut dire que l'existence de ce potentiel de repos exige deux conditions :

1) *Une répartition ionique asymétrique* des deux côtés de la membrane.

2) *Une membrane semi-perméable.*

2° *Lors de l'excitation :*

Toujours selon K. BRECHT, il se produit deux sortes de phénomènes :

— Phénomènes électriques,

— Phénomènes chimiques.

A. — PHENOMENES ELECTRIQUES :

Ils se traduisent par le *potentiel d'action.* Lors de l'excitation il y a un « courant de sodium » de l'extérieur de la cellule vers l'intérieur. Ce courant de sodium va non seulement annuler complètement le potentiel de repos ou de potassium, c'est la dépolarisation, mais encore il va transformer le potentiel négatif en positif, c'est-à-dire inverser réellement le potentiel.

Au niveau de la cellule il se produit une inversion de charge, avec négativité de la face externe et positivité de la face interne.

L'excitation se traduit donc par une dépolarisation de la membrane cellulaire, puis une inversion des charges de part et d'autre de la membrane, et enfin repolarisation avec inversion des phénomènes précédents. (K. BRECHT).

Ces phénomènes électriques se retrouvent sur l'aspect de l'électrocardiogramme où on note :

— D'abord la dépolarisation et l'inversion de charge, c'est le complexe Q R.S. ;

— Puis la repolarisation, c'est le segment S T.

B. — PHENOMENES CHIMIQUES :

1) *Rôle de la perméabilité de la membrane :*

Il y a, en fait, un enchaînement, une succession de phénomènes qui résultent des modifications de la perméabilité de la membrane cellulaire.

En effet, dans un premier temps la perméabilité membranaire au sodium augmente, puis secondairement c'est la perméabilité au potassium qui est accrue.

— Pour BRECHT, le fait saillant au moment de l'excitation est la brusque augmentation de la seule perméabilité au sodium. Il y a en effet un « courant de sodium » de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule.

La perméabilité de la membrane pour le sodium est une fonction inverse du potentiel de membrane. Au fur et à mesure que le potentiel de membrane diminue, la perméabilité au sodium augmente. Ainsi à l'endroit de la membrane dépolarisée les ions Na^+ entrent en plus grande quantité. La pénétration du sodium déclenche une nouvelle diminution du potentiel de membrane et cette dépolarisation accroît encore l'entrée du sodium.

— Parallèlement la perméabilité de la membrane cellulaire au potassium augmente : ce processus suivrait d'environ une milliseconde le changement de perméabilité au sodium, (que nous venons de voir).

Ainsi par suite d'une perméabilité accrue au potassium, la sortie des ions K^+ de la cellule augmente. Il en résulte que la sortie des ions positifs (K^+) l'emporte sur l'entrée des ions de même signe (Na^+). Il y a alors rétablissement de la charge initiale de la membrane.

Enfin il faut que les ions Na^+ qui ont pénétré quittent la cellule et que les ions K^+ qui en sont sortis la réintègrent. Il y a donc en dernier lieu une réintégration cellulaire du potassium.

2) *Rôle du potassium intracellulaire dans l'excitabilité :*

On sait toute l'importance qu'il faut attribuer au potassium cellulaire. LEULIER avait déjà montré en 1928 que l'excitabilité des muscles est proportionnelle à leur teneur en potassium.

— Pendant la vie le potassium est essentiellement intracellulaire. Avec la mort l'équilibre entre potassium endo et exocellulaire se réalise. Or, avec la mort, l'inexcitabilité cellulaire se réalise également. On a pu enregistrer pendant l'agonie, la diminution progressive de cette excitabilité. Inversement, l'excitabilité cellulaire peut augmenter avec la charge cellulaire en potassium, toutes choses restant égales par ailleurs en ce qui concerne la concentration extracellulaire des autres électrolytes, du Calcium en particulier.

— H. et G. LABORIT, GUITTARD et FAVRE ont rapporté l'observation d'une malade opérée d'une cholécystectomie, n'ayant reçu aucune thérapeutique post opératoire spéciale. Ils ont constaté que l'excitabilité paraît n'avoir été influencée que par la Kalicytie.

En effet ils ont noté une fuite du potassium cellulaire et son remplacement partiel dans les cellules par le sodium. La charge cellulaire en potassium diminue donc et l'excitabilité neuro-musculaire également.

Ils mettent alors en place une perfusion de chlorure de potassium et de Chlorpromazine dans le but de faire pénétrer le potassium dans la cellule. A la suite de quoi ils enregistrent une nette augmentation de l'excitabilité qui tend à se normaliser.

Ainsi l'excitabilité paraît ne dépendre que du taux cellulaire en potassium (Kalicytie).

A la suite de ces constatations ces auteurs sont arrivés à la conclusion que l'hyperexcitabilité, évoluant parallèlement à la baisse de la kaliémie, pouvait être interprétée comme un test de la mise en charge cellulaire en ions K+.

3) *Rôle du calcium extra-cellulaire sur le processus d'excitation :*

Les ions Calcium agissent sur le processus d'excitation en modifiant la perméabilité de la membrane cellulaire.

— BRECHT a constaté que l'augmentation dans le milieu extérieur à la cellule de la concentration en ions Calcium amène une augmentation du potentiel de membrane. Pour cet auteur cela signifie que l'excitabilité a été diminuée ; la membrane est stabilisée.

— Par contre le manque de Calcium dans le milieu extérieur à la cellule conduit aux effets contraires. Le potentiel de membrane diminue. Il en résulte une plus grande instabilité

de la membrane et une augmentation de son excitabilité.

Ainsi les ions Calcium (du milieu extracellulaire) qui accroissent la polarisation cellulaire, *diminuent la perméabilité de la membrane et réduisent l'excitabilité.*

Ces ions Calcium peuvent jouer de ce fait un rôle thérapeutique.

Il est en effet utile de réaliser dans certains cas, cette « imperméabilité » de la membrane notamment lorsque la cellule a été mise en charge potassique pour diminuer la fuite potassique et maintenir la polarisation de la membrane.

En résumé :

L'excitabilité musculo-cardiaque dépend entre autres facteurs :

1° *Du flux d'entrée et de sortie de la cellule des ions Na+ et K+.*

2° *Du rapport* $\frac{K+ \text{ intracellulaire}}{K+ \text{ extracellulaire}}$

3° *Du taux extracellulaire en Calcium.*

Comme le point excité devient négatif par rapport à son voisinage positif, une différence de potentiel prend naissance. La propagation de l'excitation se fait de proche en proche par le jeu successif des différences de potentiel.

On peut résumer de la manière suivante les quelques processus fondamentaux que nous venons d'envisager :

Nous avons vu en effet qu'à l'*ETAT DE REPOS CELLULAIRE*, l'existence du potentiel de membrane exige deux conditions :

1° Une répartition ionique inégale des deux côtés de la membrane cellulaire.

2° Une membrane semi-perméable.

LORS DE L'EXITATION se produirait une modification des conditions de perméabilité spécifique de la membrane cellulaire pour le Sodium et pour le Potassium.

Des mouvements d'ions sont ainsi déclenchés. Selon BRECHT :

a) Ces courants d'ions ont pour effet une différence de potentiel ; le potentiel d'action se manifeste ;

b) Ce potentiel d'action en un point déterminé est lui-même de nouveau la cause de la génèse d'une nouvelle différence de potentiel le long de la membrane et ainsi de suite.

II. — CONTRACTILITE

A. — STRUCTURE CONTRACTILE DU MUSCLE CARDIAQUE :

— *Pour BRECHT*, la fibre musculaire est constituée par des myofibrilles allongées présentant à l'examen microscopique une striation transversale, c'est-à-dire une succession de disques clairs et de disques sombres.

La striation dense est appelée bande A, les parties plus transparentes sont appelées bandes J. Au milieu de la bande J, on reconnaît une bande transversale très fine qui s'appelle la membrane Z.

Il s'est révélé que la myofibrille est elle-même constituée d'environ plusieurs centaines de filaments longitudinaux élémentaires. Le microscope électronique permet de distinguer deux types de filaments :

— Les uns, plus épais, ce sont les filaments primaires qui sont constitués par de la myosine et ne se trouvent que dans la bande A ;

— Les autres ,plus fins, les filaments secondaires qui sont constitués par de l'actine s'étendent dans la bande J de part et d'autre de la membrane Z. Ils se terminent environ au milieu de la bande A.

— *Selon MERLEN* (Lille), entre les myofibrilles se situent les sarcosomes, organites riches en enzymes :

- A l'état de repos, myofibrilles et sarcosomes sont maintenus à distance par les forces électrostatiques ;

- Lors du passage de l'influx, la perte des charges électriques permet un contact étroit entre ces éléments.

L'activité enzymatique des sarcosomes se manifeste alors, déclenchant des modifications moléculaires qui entraînent un raccourcissement de la fibre musculaire.

« *Le système contractile se résumerait en une protéine extensible, la Myosine et l'Actine polymérisée ou Actine F* ». (MERLEN).

Actine F et Myosine sont séparées dans la cellule par une atmosphère d'ions K+. Si cette atmosphère s'appauvrit, notamment lors du passage de l'influx moteur qui rend la membrane cellulaire perméable aux ions K+, Myosine et Actine F s'unissent pour former l'Actomyosine.

D'après MERLEN encore, il est même probable qu'à l'état de repos l'actine, la myosine et l'A.T.P. soient séparées dans l'espace, la myosine se concentre avec le glycogène et les ions K+ dans les disques sombres de la fibre musculaire, l'A.T.P. dans les disques clairs.

B. — ELEMENTS QUI FOURNISSENT L'ENERGIE DE LA CONTRACTION :

On sait que toute cellule vivante reçoit son énergie par la dégradation des glucides, des lipides et des protides. Mais elle ne peut toutefois utiliser directement l'énergie ainsi libérée ; il lui faut un intermediaire. Cet intermédiaire est représenté par les combinaisons phosphorées à haut potentiel d'énergie à savoir l'acide adénosine triphosphorique (A.T.P.) et l'acide créatinophosphorique (Phosphagène).

— La reconstitution de l'A.T.P. s'effectue rapidement à partir de la créatine phosphate.

— La créatine elle même synthétisée au niveau du foie à partir de trois acides aminés, (Arginine, Glycine, Méthionine), reçoit de l'A.T.P. une liaison phosphoénergétique. Ainsi se trouve constituée la créatine phosphate ou phosphagène.

Cette substance semble avoir pour rôle essentiel de stocker de l'énergie dans le muscle et de se prêter à la reconstitution rapide de l'A.T.P.

L'énergie mécanique de la contraction myocardique est fournie essentiellement par l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate. On verra par ailleurs que certains auteurs sont d'un autre avis et pour eux la contraction musculaire est davantage en rapport

avec l'énergie dégagée par le transfert des cations qu'avec celle de la désintégration de l'A.T.P. (Théorie du gradient cationique ou de FLECKENSTEIN).

C. — LA CONTRACTION MYOCARDIQUE RECLAMERAIT PLUSIEURS FACTEURS :

1° *Un protéine contractile, l'Actomyosine* qui résulte de la combinaison de la Myosine et de l'Actine F (polymérisée) lors du passage de l'influx moteur et donc de l'appauvrissement du milieu intracellulaire en ions K+.

2° *Un producteur d'énergie,* représenté par les combinaisons phosphorées à haut potentiel d'énergie : (A.T.P. - Phosphagène).

3° *Une enzyme, l'ATPase,* qui est fournie par la myosine et qui est indispensable à l'hydrolyse de l'ATP et du Phosphagène et donc à la production d'énergie.

4° *Un milieu ionique approprié.* Il est habituellement admis que *le tonus de la fibre myocardique reflète l'état d'association ou de dissociation de l'actine et de la myosine des myofibrilles.*

a) Cet état est sous la dépendance, entre autres faits, des rapports :

$$\frac{\text{K intracellulaire}}{\text{K extracellulaire}} \quad \text{et} \quad \frac{\text{Na extracellulaire}}{\text{Na intracellulaire}}$$

— La contraction myocardique et l'extrusion d'ions K+ sont deux phénomènes connexes, la présence d'ions K+ à l'intérieur de la cellule paraissant maintenir actine et myosine à l'état dissocié. Nous avons vu en effet, précédemment, que lors du passage de l'influx moteur qui rend la membrane cellulaire perméable aux ions K+, le taux cellulaire en potassium diminue; myosine et actine s'unissent alors pour former l'actomyosine.

— Pendant la diastole les ions K+ pénètrent à nouveau dans la cellule musculaire.

Dans la conception de FLECKENSTEIN ou « Théorie du gradient cationique » qui a été introduite en France par les travaux de A. LARCAN, *le mouvement du K+ cellulaire vers le secteur extracellulaire serait en lui-même générateur de l'énergie de la contraction.*

Ainsi apparaît toute l'importance du milieu ionique et singulièrement du potassium.

Remarquons encore l'antagonisme entre Calcium et Sodium; les ions calcium favorisant le mécanisme contractile, les ions Sodium l'inhibant. Plus le milieu extérieur contient d'ions Na+, plus il faut d'ions Ca++ pour maintenir une certaine amplitude de contraction de la fibre myocardique (BRECHT). LABORIT pense que tout accroissement de la concentration sodée extracellulaire exigera de la fibre myocardique un travail métabolique supplémentaire.

Enfin soulignons le rôle du Calcium et du magnésium dans la contraction myocardique et notamment sur le facteur de Marsh Bendall.

b) Rôle du Calcium et du Magnésium sur le facteur de MARSH BENDALL ou facteur de relâchement.

— Quand le muscle est au *repos*, l'action enzymatique de la myosine est inhibée. Cette inhibition est due au facteur de Marsh Bendall.

— *La Contraction* a lieu quand il y a suppression de l'activité du facteur de Marsh Bendall. Alors l'activité ATPasique de la myosine se manifeste entraînant l'hydrolyse de l'A.T.P.

Au repos la fibre musculaire vivante contient relativement beaucoup d'ions magnésium libres, tandis que le Calcium est surtout présent sous forme liée. Il en résulte qu'au repos le facteur de relâchement est actif et qu'il inhibe l'hydrolyse de l'A.T.P. Mais si l'on injecte à l'aide d'une micropipette des ions Calcium dans une fibre musculaire, elle se raccourcit à proximité du point d'injection.

Pour BRECHT « *Tout ceci fait supposer que lors de la contraction normale, les ions Calcium combinés sont libérés et se fixent sur le facteur de relâchement qu'ils inhibent* ».

L'activité ATPasique de la myosine se manifeste alors et entraîne l'hydrolyse de l'A.T.P., libérant ainsi l'énergie nécessaire à la contraction.

En résumé, après avoir envisagé les différents facteurs qui entrent en jeu dans la contraction cardiaque, on comprend plus facilement, du moins théoriquement les raisons qui peuvent être à la base d'une anomalie de cette contraction. Il peut s'agir :

1) Soit d'une *hypoprotéinémie* ou d'une *modification de la structure* des substances protéiques de la fibre et de l'actomyosine en particulier.

2) Soit d'un *manque d'ATPase*, enzyme fournie par la myosine et qui est indispensable à l'hydrolyse de l'A.T.P. et donc à la production d'énergie.

3) Ailleurs c'est *un manque de substrat* ou *d'ATP* qui entraîne l'insuffisance de contraction. Ceci est surtout valable pour les auteurs, les plus nombreux, qui accordent un rôle majeur à l'adénosine triphosphate.

Certains auteurs au contraire comme nous l'avons déjà souligné pensent que la contraction cardiaque est davantage en rapport avec l'énergie dégagée par le transfert des cations qu'avec celle de la désintégration de l'A.T.P.

4) Ainsi des *troubles de l'équilibre ionique* peuvent entraîner une insuffisance de contraction. Nous verrons à propos des facteurs métaboliques de l'insuffisance cardiaque le rôle majeur du potassium myocardique.

Les ions Na^+, Ca^{++} et Mg^{++} sont également intéressés.

FACTEURS MÉTABOLIQUES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

LOUBATIERES a souligné la difficulté qu'éprouve le physiologiste à élaborer une définition correcte de ce qu'il est convenu d'appeler le tonus du cœur. C'est certainement la raison pour laquelle il est également difficile de préciser ce que l'on entend par insuffisance ou défaillance cardiaque.

— En 1945, HEGGLIN distingue trois types d'insuffisance cardiaque :

1) L'insuffisance cardiaque classique, celle des valvulaires ou des hypertendus artériels.

2) L'insuffisance cardiaque métabolique qu'il appelle énergéticodynamique.

3) Entre les deux, il place l'insuffisance qui survient au décours de l'infarctus du myocarde.

— Pour J.F. MERLEN l'intérêt d'une telle distinction entre forme hémodynamique et forme métabolique de l'insuffisance cardiaque n'est pas seulement d'ordre nosologique. Cet intérêt est avant tout d'ordre clinique et thérapeutique car les tonicardiaque sont inactifs sinon contre-indiqués dans la forme métabolique.

Pour cet auteur : « L'intrication de troubles hémodynamiques et de troubles de la contractilité myocardique est cependant habituelle.

MERLEN pense qu'on a trop poussé la note hémodynamique, négligeant les facteurs myocardiques et purement métaboliques.

— Dès 1922 LAUBRY a attiré l'attention sur les problèmes nutritionnels et métaboliques de l'insuffisance cardiaque, cela essentiellement en créant le groupe de la *myocardie* dont le cœur béribérique avait donné la base objective la plus nette.

Dans ces myocardies l'insuffisance cardiaque est d'origine purement nutritionnelle, métabolique. Pour LAUBRY, dans ces cas, les tonicardiaques étaient inefficaces. Par contre les produits nutritionnels agissaient : la thyroxine sur le cœur myxoedémateux, la Vitamine B1 sur le cœur béribérique.

On s'est aperçu de la complexité du problème et le cœur de l'alcoolique par exemple a montré qu'il y avait à la base une

intrication de facteurs lésionnels et de facteurs métaboliques nutritionnels.

Plus tard on a constaté des insuffisances cardiaques apparemment inexpliquées, les cardiopathies dégénératives, de même le syndrome hépato-endocrinomyocardique des cirrhoses pigmentaires. Puis après cela, arrive la phase des troubles cardiaques d'origine ionique, provoqués par le déréglement de l'équilibre en ions K+ en particulier, lors des carences nutritionnelles par exemple.

Finalement on se rend compte de l'importante intrication des facteurs lésionnels et des facteurs nutritionnels, métaboliques, qui aboutit à la notion d'insuffisance énergético-dynamique.

Ainsi on en arrive à considérer que l'insuffisance cardiaque la plus authentiquement lésionnelle et pure au début telle que celle des valvulaires va devenir énergéticodynamique, les facteurs nutritionnels intervenant et c'est ce fait qui domine la thérapeutique tonicardiaque.

Nous n'avons pas dans notre exposé la prétention d'élucider le mécanisme d'installation de l'insuffisance cardiaque mais uniquement de considérer le métabolisme du myocarde pour essayer de mieux comprendre sa défaillance.

Nous avons déjà rappelé succintement les éléments de la contraction myocardique. Il est bien naturel que les auteurs aient pensé imputer l'insuffisance cardiaque à l'un ou l'autre de ces facteurs.

Certains auteurs accordent un rôle majeur à l'A.T.P. et pour eux l'insuffisance cardiaque est due :

— soit à une diminution du taux de l'A.T.P. myocardique,

— soit à un trouble de son utilisation par le système contractile.

● Avec d'autres auteurs nous verrons combien le rôle de l'élément ionique est important dans la contraction myocardique.

Ce sont notamment les tenants de la théorie de FLECKENSTEIN pour qui le gradient cationique jouerait le rôle de production d'énergie aux lieu et place de l'adénosine triphosphate. Pour eux, la contraction serait davantage un rapport avec l'énergie dégagée par le transfert des cations qu'avec celle provenant de la désintégration de l'A.T.P.

Ce rôle de l'élément ionique prend une valeur nouvelle avec les travaux de LABORIT qui envisage le tonus cardiovasculaire sous l'angle du potentiel de membrane des cellules musculaires du cœur et des vaisseaux.

I. — *ROLE DE L'ADENOSINE TRIPHOSPHATE*

Le rôle de l'A.T.P. dans la contraction myocardique a été notamment envisagé par WOLLENBERGER et GREINER. Ce dernier a étudié le comportement des dérivés phosphorylés à haut potentiel d'énergie au cours de la fatigue du muscle papillaire et de sa restauration post digitalique.

De ses recherches, GREINER (1952) tire les constatations principales suivantes :

— Le taux de l'Adénosine triphosphate diminue dans les muscles papillaires qui, à la suite de la fatigue, présentent plus de 50 % de réduction de la force contractile.

— Par contre, dans les muscles fatigués mais traités par l'ouabaïne jusqu'à restauration de la force contractile de départ le taux de l'Adénosine triphosphate se trouve à un niveau pratiquement normal. Ainsi le digitalique rétablit le taux d'A.T.P. que la fatigue avait réduit.

— D'autre part du fait de la fatigue, les adénosides nucléotides totaux (AMP - ADP - ATP) diminuent ; les digitaliques restaurent le taux initial.

Enfin le taux de phosphocréatine ne semble pas être modifié par la fatigue.

GREINER conclut : « *que la réduction de force du muscle papillaire fatigué est due surtout à une diminution de la concentration en A.T.P. et que les digitaliques améliorent la force contractile en restaurant la concentration en A.T.P.* »

Cet auteur pense que la diminution de l'A.T.P. est essentiellement due à une déficience en adénosides nucléotides totaux. De ce fait « les digitaliques auraient donc pour action essentielle de restaurer les adénosides nucléotiques à des niveaux normaux ».

Ces conclusions sont en désaccord avec les résultats obtenus antérieurement par WOLLENBERGER (1947) sur la préparation cardiopulmonaire du chien étudiée en phase de défaillance.

En effet, WOLLENBERGER pense que « puisque dans ses expériences la défaillance cardiaque expérimentale ne s'accompagne pas de diminution du taux de la phosphocréatine et de

l'A.T.P., c'est qu'elle résulte avant tout d'un trouble de l'utilisation de l'énergie. »

Ainsi pour ces auteurs qui attribuent un rôle primordial à l'A.T.P., l'insuffisance myocardique serait due :

— *Pour GREINER*, à une diminution du taux de l'A.T.P. et des adénosides nucléotides totaux du myocarde,

— *Pour WOLLENBERGER*, à un trouble de l'utilisation de l'A.T.P. par le système contractile du myocarde.

II. — *ROLE DE L'ELEMENT IONIQUE*

Pour certains auteurs au contraire, l'élément ionique joue un rôle prédominant dans la contraction myocardique. avons-nous dit.

On sait depuis longtemps que l'*hypokaliémie* et *l'hypocalcémie* entraînent des troubles de la contraction.

— HEGGLIN a décrit sous le nom *d'insuffisance énergético-dynamique* un type spécial d'insuffisance cardiaque primitive qui sort du cadre classique des insuffisances cardiaques hémodynamiques dues à l'hypertension ou aux valvulopathies. L'enregistrement simultané de l'électrocardiogramme et du phonocardiogramme de pointe permet d'en faire le diagnostic. Dans cette insuffisance métabolique, la faiblesse de contraction du myocarde entraîne un raccourcissement de la systole mécanique et une prématuration du second bruit par suite de la durée courte de la phase d'évacuation ventriculaire. Par contre sur l'E.C.G. on note un allongement de la systole électrique Q T, directement lié au métabolisme du myocarde et dû à la durée exagérée du processus physico-chimique de la contraction.

Pour MERLEN « *l'existence d'un trouble énergétique, c'est-à-dire l'anticipation du deuxième bruit par rapport à la fin de l'onde T réclame la suppression momentanée des toni-cardiaques et l'emploi des ions K+ et MG++ et de l'A.T.P.* »

Pour cet auteur *l'hypokaliémie* dominerait la situation physico-chimique, et la repolarisation, c'est-à-dire la restitution du potentiel de membrane de repos constituerait l'acte cellulaire vraiment actif.

Ainsi dans cette insuffisance cardiaque métabolique on aura recours comme l'ont souligné HEGGLIN, LARCAN et LABORIT à *l'emploi de substances repolarisant la fibre myocardique :* alimentation riche en sucres ou perfusions de sérum hypertonique glucosé, lévulosé ou mieux sorbitolé à 10 % associé ou non à l'insuline.

Ces substances repolarisantes permettront la réintégration cellulaire du potassium.

Les ions indispensables à la contraction myocardique seront apportés en suffisance sous forme de chlorure de potassium et de chlorure de magnésium ou mieux encore sous forme d'aspartate de potassium et de magnésium (LABORIT).

Les Vitamines du groupe B, la Pyridoxine, le Cytochrome C et l'hormone somatotrope (THIEBLOT) peuvent également être utiles.

Les tonicardiaques par contre sont contre-indiqués. Ce sont en effet des dépolarisants de la fibre myocardique qui ne peuvent qu'aggraver l'insuffisance cardiaque et entretenir sont irréductibilité. Dans certains cas ils pourront être employés après avoir fait une « *cure repolarisante* », qui constitue dans le cas particulier la thérapeutique fondamentale. Ainsi l'insuffisance cardiaque métabolique pure serait facilement corrigée ; malheureusement elle serait rare (POPPI - BLUMBERGER - MERLEN).

— Pour LENZI et CANIGLIA également, l'élément ionique joue un rôle important dans la contraction myocardique. Ces auteurs ont repris récemment la *théorie du « gradient cationique » de FLECKENSTEIN* (1948), introduite en France par A. LARCAN et selon laquelle le *mouvement du potassium cellulaire vers le secteur extracellulaire serait en lui-même générateur de l'énergie de la contraction.*

FLECKENSTEIN n'accorde pas un rôle majeur à l'A.T.P. car pour lui la contraction myocardique se produit sans qu'il y ait diminution du taux de l'A.T.P. Il fait alors intervenir le gradient ionique extra et intracellulaire en sodium et en potassium, c'est-à-dire leur différence de potentiel au repos et au cours de la contraction. « Lors de la systole, les ions K^+ intracellulaires quittent la cellule, les ions Na^+ extracellulaires y entrent ; lors de la diastole, les phénomènes inverses se produisent. Systole et diastole sont deux phases également actives et la fibre myocardique est un accumulateur d'ions K^+, rechargé par le métabolisme cellulaire et maintenu en charge par l'ion Ca^{++} ». (FLECKENSTEIN).

Nous avons vu précédemment que les ions Ca^{++} pouvaient en effet réaliser une certaine imperméabilité de la membrane pour diminuer la fuite cellulaire potassique et maintenir la polarisation de la fibre myocardique.

Pour ces auteurs, « *la contraction myocardique serait ainsi davantage en rapport avec l'énergie dégagée par le transfert des cations qu'avec celle de la désintégration de l'A.T.P.* »

— Le rôle des ions a encore été mis en valeur par les travaux de LABORIT (1955 - 1956).

Ce dernier envisage *les variations du tonus cardiovasculaire sous l'angle du potentiel de membrane* des cellules musculaires du cœur et des vaisseaux ; selon l'auteur « ce potentiel de membrane dépend du rapport entre les concentrations ioniques intra et extra-cellulaires et en particulier du rapport :

$$\frac{\text{Potassium intracellulaire »}}{\text{Potassium extracellulaire.}}$$

Ce rapport serait lui-même lié au métabolisme des cellules myocardiques et vasculaires. Les perturbations des processus métaboliques vont en effet agir sur les mouvements ioniques, notamment sur le K^+ et le Na^+.

Ainsi la sortie des ions K^+ intracellulaires est accrue en même temps que sont diminuées les possibilités de réintégration dans les cellules du K^+ présent dans le milieu extracellulaire.

Parallèlement, ces perturbations augmentent l'entrée des ions Na^+ extracellulaires dans la cellule et diminuent la possibilité pour cette dernière de les rejeter à l'extérieur.

Il en résulte alors une dépolarisation de la membrane cellulaire.

Pour LABORIT ceci entraîne « *des troubles graves de la fonction contractile et en conséquence de la dynamique cardiovasculaire.* »

Nous rappellerons succintement l'expérience rapportée par LABORIT et HUGENARD à la Société de Biologie en 1956.

Ces auteurs ont provoqué chez un chien la fibrillation cardiaque par l'injection rapide intraveineuse de Chlorure de Potassium. Le taux du Potassium extracellulaire passait immédiatement après l'injection du simple au triple entraînant une dimi-

nution du rapport $\frac{\text{Potassium Intracellulaire}}{\text{Potassium Extracellulaire}}$

« La diminution de ce rapport et la dépolarisation consécutive de la fibre myocardique paraissaient bien être la cause de cette fibrillation ». (LABORIT).

Une perfusion de glucose hypertonique accompagnée d'insuline était alors mise en place, favorisant la pénétration du glu-

cose et du potassium dans la cellule. A la suite de cette perfusion la Kaliémie chutait et on constatait l'apparition d'une atonie myocardique.

— Cette diminution du tonus fut attribuée par LABORIT et ses collaborateurs « à un accroissement de la teneur potassique de la fibre sous l'action de l'insuline combinée au glucose par suite du passage dans le secteur intracellulaire du potassium injecté ».

— D'autre part une nouvelle injection intraveineuse de Chlorure de Potassium faite à une dose identique et à la même vitesse ne provoquait plus de fibrillation cardiaque « du fait de l'enrichissement intervenu entre temps du potassium intracellulaire sous l'action du potassium combiné à l'insuline et au glucose » .

Ainsi apparaît le rôle essentiel des concentrations ioniques intra et extracellulaires en K^+, sur la fonction myocardique, tant sur le rythme que sur le tonus.

III. — *EFFETS BIOCHIMIQUES DES CATECHOLAMINES SUR LE MUSCLE CARDIAQUE*

Pour I. LEUSEN et E. LACROIX « l'effet stimulant important exercé par les catécholamines sur la dynamique cardiaque doit afin de satisfaire les demandes énergétiques accrues dans ces conditions, influencer nettement le métabolisme du myocarde ; l'accroissement de la force contractile provoquée par les catécholamines semble la conséquence d'une action directe sur les cellules du myocarde ».

— Les catécholamines stimulent la glycogénolyse au niveau du myocarde, c'est-à-dire la transformation du glycogène en glucose-1-Phosphate, augmentant ainsi l'apport énergétique aux cellules ; cette action s'effectue selon les processus suivants :

Sous l'influence de ces amines sympathomimétiques et en présence d'adénylcyclase se produit une formation accrue d'adénylate cyclique à partir d'A.T.P. ; sous l'action de cette adénylate cyclique s'effectuerait au niveau cellulaire la transformation de la phosphorylase inactive (*b*) en phosphorylase active ou phosphorylase *a*. Il en résulterait une accélération de la glycogénolyse cellulaire.

Plusieurs études ont montré que les amines sympathomimétiques qui augmentent l'activité de la phosphorylase *a* stimulent également les contractions cardiaques.

— On retrouve sur le plan biochimique, le reflet de l'antagonisme orthosympathique-parasympathique, ou de l'antagonisme acétylcholine - substances adrénergiques.

Ainsi la stimulation directe ou indirecte du parasympathique entraîne une diminution de la force contractile du myocarde qui s'accompagne d'une diminution de l'activité phosphorylasique.

VINCENT et ELLIS ont observé que l'acétylcholine inhibait l'effet glycogénolytique de l'adrénaline. De même MURAD et Collaborateurs ont démontré que la formation d'adénylate cyclique et la stimulation de l'adénycyclase dans le tissu cardiaque sous l'action de l'adrénaline étaient inhibées par l'acétylcholine.

— D'autre part, on remarque que la modification de l'inotropisme cardiaque par des moyens physiques ou par l'administration de substances non adrénergiques n'entraîne pas généralement de modifications parallèles de l'activité phosphorylasique. Ainsi la relation entre effet inotrope et activation de la phosphorylase cardiaque semble être spécifique.

En résumé :

Il semble que l'on puisse admettre, selon I. LEUSEN et E. LACROIX « l'existence d'une certaine corrélation entre l'effet inotrope et l'activité phosphorylasique myocardique des catécholamines, lors de l'administration ou de la libération par stimulation nerveuse, de substances adrénergiques. »

Des problèmes restent encore à élucider, car l'existence de cette corrélation ne prouve pas pour autant qu'il y ait un rapport de cause à effet entre le phénomène mécanique et l'effet biochimique. D'autre part si ce rapport était prouvé, comment l'accroissement de la glycogénolyse produirait-il l'accroissement de la force de contraction cardiaque ?

IV. — *VOIES METABOLIQUES*

a) *Description :*

On décrit classiquement deux voies métaboliques :

— Celle d'Embden-Meyerhof prolongée par le cycle de Krebs ;

—Celle des pentoses ou voie oxydative directe.

Ces deux voies, bien que possédant le même substrat d'origine, le Glucose 6 Phosphate, ont une signification fonctionnelle différente.

Pour LABORIT et ses collaborateurs :

— *La voie d'Embden Meyerhof Krebs* intervient dans la synthèse, par le mécanisme des oxydations phosphorylantes, d'adénosine triphosphate.

— *La voie des pentoses,* joue un rôle majeur dans les processus de réintégration cellulaire du potassium et donc de repolarisation de la membrane des cellules où cette voie est présente.

Nous verrons à propos de l'action des digitaliques que les glucosides cardiotoniques sont des inhibiteurs de la voie des pentoses. Ils gênent la repolarisation et semblent appauvrir le cœur en potassium.

b) *Réintégration cellulaire du potassium :*

Pour LABORIT et Collaborateurs, le rôle que paraît posséder la voie des pentoses dans l'enrichissement potassique de la cellule n'est certainement pas exclusif.

Ces auteurs se demandent si la production de Co_3H_2 dans la cellule, ne joue pas un rôle primordial dans cette réintégration cellulaire du potassium.

L'accroissement intracellulaire de Co_3H_2 entraîne un accroissement du potentiel de membrane par celui du rapport :

$$\frac{Co_3H \text{ Intracellulaire}}{Co_3H \text{ Extracellulaire}}$$

L'inhibition de la carboanhydrase par l'acétazolamide va gêner la formation intracellulaire de Co_2H et en conséquence la repolarisation.

C'est ainsi que sur l'oreillette isolée, l'acétazolamide ralentit le rythme. Mais elle augmente l'amplitude contractile et selon LABORIT cette action directe doit être prise en considération dans les améliorations parfois spectaculaires de la fonction circulatoire qu'elle provoque en clinique.

L'acétazolamide inhibe donc l'anhydrase carbonique et pendant longtemps on a pensé à la seule cellule rénale, où son effet est spectaculaire sur la diurèse et sur l'équilibre acido-basique du sang. Mais l'acétazolamide agit aussi bien sur l'anhydrase carbonique tissulaire, en particulier sur celle qui règle les échanges et le rôle du Co_2H dans le métabolisme de la fibre myocardique. Dans le cœur pulmonaire chronique, une haute dose d'acétazolamide pourrait être néfaste non par une action indirecte par le tube rénal, mais directement par son action sur le potentiel de membrane qui peut gêner l'efficacité de la digitale.

c) *Extrusion Sodée :*

— Selon CONWAY et MULLANEY l'excrétion des électrons aboutissant du métabolisme cellulaire serait responsable du rejet du sodium par la cellule ;ils ont en effet montré que chaque électron expulsé par la cellule est accompagné d'un ion Sodium.

d) *Spécificité des Structures Métaboliques :*

Pour LABORIT et ses collaborateurs « la fonction d'un élément cellulaire est liée à sa structure métabolique ou plus précisément à l'importance relative qu'y prennent la voie des pentoses et celle d'Embden - Meyerhof - Krebs ».

Au niveau du cœur, le tissu spécifique serait équipé essentiellement en voie des pentoses, le myocarde au contraire en Embden, Meyerhof, Krebs ».

V. — *EN RESUME*

Nous voudrions souligner l'importance du rôle des ions qui nous est apparu en envisageant d'une part l'excitabilité et la contractilité myocardique, et d'autre part les facteurs métaboliques de l'insuffisance cardiaque.

Effectivement nous constatons que cette action des ions se manifeste sur tous les facteurs que réclame théoriquement la contraction myocardique.

1° L'ACTOMYOSINE :

L'Actomyosine résulte de la combinaison de la myosine et de l'actine F ou actine polymérisée. Actine F et myosine sont séparées dans la cellule par une atmosphère d'ions K+. Mais si cette atmosphère s'appauvrit, notamment lors du passage de l'influx moteur qui rend la membrane cellulaire perméable aux ions K+, Myosine et actine F s'unissent alors pour former l'Actomyosine.

D'autre part il faut savoir que la polymérisation de l'actine, c'est-à-dire la transformation d'actine G en actine F elle-même nécessaire à la formation d'actomyosine, est soumise à l'action des ions (Mg++ - K+ - Ca++).

2° LE PRODUCTEUR D'ENERGIE :

— L'opinion qui prévaut le plus généralement est que l'énergie mécanique de la contraction myocardique est fournie par l'hydrolyse des combinaisons phosphorées à haut potentiel d'énergie notamment de l'adénosine triphosphate.

Certains auteurs au contraire restent fidèles à la théorie de FLECKENSTEIN pour qui le gradient cationique jouerait le rôle de producteur d'énergie aux lieu et place de l'A.T.P.

Pour eux, « la contraction serait davantage en rapport avec l'énergie dégagée par le transfert des cations qu'avec celle de la désintégration de l'A.T.P. »

3° L'ACTIVITE ATPASIQUE DE LA MYOSINE :

Cette activité est indispensable à l'hydrolyse de l'A.T.P. et

donc à la production d'énergie. L'activité ATPasique de la Myosine est sous la dépendance du facteur de MARSH BENDALL ou facteur de « relâchement », lui-même soumis à l'action des ions intracellulaires.

— Au repos les ions Mg++ permettent l'activité du facteur de relâchement qui inhibe l'action enzymatique de la myosine et donc l'hydrolyse de l'A.T.P.

— La contraction a lieu quand il y a suppression de l'activité du facteur de MARSH BENDALL. Le Calcium inhibant ce facteur stimule de ce fait l'activité ATPasique de la myosine et entraîne une augmentation de l'amplitude de la contraction.

4° LE MILIEU IONIQUE APPROPRIE :

Ce facteur est donc fondamental. Ce rôle du milieu ionique prend toute sa valeur non seulement à cause des interactions que nous venons d'énoncer, mais en soi à la suite des travaux de LABORIT et de ses collaborateurs.

Ces auteurs envisagent les variations du *tonus cardio-vasculaire sous l'angle de potentiel de membrane* des cellules musculaires du cœur et des vaisseaux. « Ce potentiel de membrane dépendrait du rapport entre ces concentrations ioniques intra et extracellulaires et en particulier du rapport,

$$\frac{\text{Potassium Intracellulaire}}{\text{Potassium Extracellulaire}}$$ ». (LABORIT).

L'EFFET DIGITALIQUE ET LES FACTEURS MÉTABOLIQUES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Rappelons l'expérience de LOUBATIERES sur le comportement du muscle papillaire fatigué sous l'action des digitaliques.

La préparation est placée dans un bain physiologique de composition convenable, ioniquement équilibré, renfermant des phosphates et maintenue à une température de 38°. Généralement pour déterminer les contractions il faut stimuler la préparation à l'aide d'un courant à la fréquence de 45 excitations par minute. Dans ces conditions le muscle va se fatiguer, ce qui se traduit par la diminution progressive de sa force contractile et finalement l'arrêt complet. Si l'on ajoute au bain dans lequel baigne la préparation, une substance digitalique, la force contractile du muscle s'accroît jusqu'à atteindre la force initiale.

Les expériences que LOUBATIERES a réalisées sur le muscle papillaire isolé du cœur de chat, du chien, de l'homme adulte ou du fœtus humain l'ont conduit à conclure que « les substances digitaliques exercent leur effet tonique sur le cœur de l'homme, atteint d'insuffisance cardiaque, non pas séparément en déterminant le raccourcissement des fibres musculaires, l'augmentation de la force des contractions, la diminution de leur fréquence mais en exerçant directement et apparemment simultanément ces trois actions sur le myocarde ».

Le muscle papillaire non fatigué répond peu ou pas du tout aux digitaliques alors que plus grande est la fatigue et plus faible est la concentration de substance digitalique nécessaire pour provoquer une réponse. Ceci est en accord avec ce que l'on savait depuis toujours sur le risque d'intoxication digitalique. En effet ce risque est d'autant plus grand que le cœur est plus fatigué. Ainsi un sujet sain peut résister à un empoisonnement par la digitale, à une absorption par exemple de deux flacons, tandis que L ou LX gouttes prises d'un coup peuvent tuer un cardiaque.

— Pour LOUBATIERES « *d'une part le processus de fatigue sensibilise le muscle cardiaque à l'action des digitaliques, d'autre part les digitaliques exercent une action défatiguante sur le cœur.* » Il s'agit d'un véritable « *processus de régénération fonctionnelle* ».

Parmi les points d'impacts des glucosides digitaliques sur le myocarde il semble que l'on puisse envisager trois points particuliers :

I) Action sur les microstructures isolées du myocarde.

II) Action métabolique.

III) Action sur les échanges ioniques.

I. — *ACTION SUR LES MICROSTRUCTURES ISOLEES DU MYOCARDE*

1° ACTION DES DIGITALIQUES SUR L'ACTIVITE ATPASIQUE DE LA MYOSINE :

Rappelons que l'activité ATPasique de la myosine est indispensable à l'hydrolyse de l'ATP et donc à la production d'énergie. Cette activité enzymatique est sous la dépendance du facteur de Marsh-Bendall, lui-même soumis à l'action des ions Mg++ et Ca++ intracellulaire. Nous avons vu précédemment que le calcium, inhibant le facteur de Marsh-Bendall, stimule l'activité ATPasique de la myosine et entraîne une augmentation de l'amplitude de la contraction.

— Pour HEGGLIN, GRAUER, MUNCHENGER, (1949), *les digitaliques augmentent l'activité ATPasique de la myosine.*

Il est possible que les corps digitaliques mobilisent les ions Ca++ ou favorisent leur accumulation dans le myocarde (Carbonescu-Paraschiv - 1941).

— Pour GOODELL et CATTELL, sous l'influence des digitaliques il se produit une perte importante de potassium par les cellules, modifiant ainsi le rapport $\frac{Ca++}{K+}$ au profit des ions Ca++.

Des études ont montré que l'Ouabaïne augmente la tension des fibres glycérolées en présence d'ATP, de phosphocréatine et de Calcium. Il est possible que l'Ouabaïne mobilise le calcium présent dans la fibre et antagonise le facteur de Marsh-Bendall ou de « relâchement ».

— HOLLAND et KLEIN (1960) ont particulièrement défendu cette théorie, selon laquelle la digitale agirait en mobilisant le calcium qui deviendrait utilisable par le système contractile.

Mais LABORIT et ses collaborateurs font remarquer que sur l'oreillette isolée le calcium accélère le rythme alors que les digitaliques le ralentissent. Sur la fibre intestinale isolée équipée essentiellement en voie des pentoses, le calcium possède une action inhibitrice qui serait due à l'activation de cette voie métabolique. Les digitaliques, au contraire, sont contracturants.

2° ACTION DES DIGITALIQUES SUR L'ACTINE :

a) *Action directe sur la polymérisation de l'actine :*

La polymérisation de l'actine, c'est-à-dire la transformation d'actine G en actine F est indispensable pour obtenir l'actomyosine contractile. Nous avons vu précédemment que cette transformation se fait en présence d'ions K+, Ca++ et surtout Mg++.

HORVATH, KIRALY et SZERB (1949) ont montré que la polymérisation de l'actine cardiaque est accélérée par la digitoxine ou la Strophantine G cristallisée, en présence de chlorure de magnésium et de chlorure de potassium. *Il s'agirait là d'un effet direct des digitaliques.*

b) *Action des digitaliques sur la désamidase cardiaque :*

SNELLMAN et GELOTTE (1950) ont montré que l'Actine G, préparée à partir du muscle cardiaque renferme une impureté qui est une désamidase. Or, cette substance s'oppose normalement à la polymérisation de l'actine G en actine F.

Ces auteurs ont remarqué que « *les glucosides cardiaques sont capables de prévenir ou d'inhiber les effets de cette désamidase favorisant de ce fait la transformation d'actine G en actine F.* »

Dans cet ordre d'idée, LOUBATIERES se demande *si l'activité de cette désamidase n'est pas augmentée dans la fatigue cardiaque ou son état de déficience.*

3° ACTION DES DIGITALIQUES SUR L'ACTOMYOSINE :

Il apparaît que les digitaliques exercent une influence sur les qualités mécaniques de l'actomyosine.

— MALLOW et ROBB (1946) ont montré que les préparations d'actomyosine F de cœur ou de muscle strié traitées par un glucoside cardiaque produisent des fils, qui montrent en présence d'ATP et d'ions Mg++ un relâchement considérable suivi d'un raccourcissement maximum.

Les fils préparés à partir d'actomyosine non traitée, n'ont pas ces qualités.

LOUBATIERES fait remarquer qu'il y aurait grand intérêt à étudier l'action des digitaliques sur la Myosine, l'Actine et l'Actomyosine extraites du muscle cardiaque ayant présenté les manifestations cliniques caractéristiques de l'insuffisance cardiaque.

II. -- *ACTION METABOLIQUE DES DIGITALIQUES*

1° ACTION SUR LES COMPOSES PHOSPHORES A HAUT POTENTIEL D'ENERGIE :

Nous ne citerons pas en détail les travaux de WOLLENBERGER (1947) et GREINER (1952) à propos du comportement de ces composés phosporés au cours de la fatigue du muscle papillaire et de sa restauration post digitalique. Nous avons longuement envisagé ces problèmes précédemment et nous rappelerons ici les conclusions des auteurs.

Pour GREINER la réduction de force du muscle papillaire fatigué est due à la diminution des adénosides nucléotides totaux (AMP, ADP, ATP) et surtout à la diminution de concentration en ATP. « *Les digitaliques auraient pour action essentielle de restaurer les adénosides nucléotides à des niveaux normaux ; Ils améliorent la force contractile en restaurant la concentration en A.T.P.* »

WOLLENGERGER au contraire, pense que puisque la défaillance cardiaque expérimentale ne s'accompagne pas de diminution du taux d'ATP, c'est qu'elle résulte, avant tout d'un trouble de l'utilisation de l'énergie. Dans cette hypothèse, les « *digitaliques auraient pour mécanisme essentiel de compenser ce trouble, c'est-à-dire de faciliter l'utilisation de l'adénosine triphosphate par le système contractile du myocarde* ».

Pour LOUBATIERES il n'est d'ailleurs pas impossible que les deux théories se rejoignent et qu'une théorie électique s'élabore accordant aux digitaliques :

— d'une part une action favorisante sur la reconstitution des composés phosphorés à haut potentiel d'énergie présents dans le myocarde et que la fatigue compromettrait.

— D'autre part une action facilitatrice sur l'utilisation de ces mêmes composés par le muscle fatigué.

Plus récemment LEE et ses Collaborateurs (1961) ont montré sur le muscle papillaire du chat que l'action inotrope positive de l'Ouabaïne diminue faiblement le contenu cellulaire en adénosine triphosphate et phosphocréatine.

La chute des composés phosphorés est importante en cas d'intoxication par les digitaliques, leur destruction n'étant plus compensée par leur resynthèse.

WOLLENBERGER n'admet pas qu'une diminution des phosphorylations oxydatives puisse améliorer l'efficacité mécanique du myocarde. CONWAY et MULLANEY (1961) pour leur part, ont montré que le dinitrophénol, bien que diminuant la synthèse de l'ATP mais augmentant les oxydations, c'est-à-dire l'expulsion d'électrons, augmentait parallèlement l'extrusion sodée. On peut se demander s'il n'y a pas là une des raisons de l'activité inotrope positive des digitaliques ?

2° ACTION SUR LE METABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE :

La place occupée par les glucides comme nutriments du cœur demeure importante et on tend à admettre qu'ils fournissent de 30 à 40 % de l'énergie utilisée. Le cœur utilise aussi bien le glucose et le lactate surtout dans la période post prandiale que les acides gras en cas de jeûne.

Les recherches de J. BING et de ses collaborateurs ont apporté de grandes précisions.

— *L'extraction de glucose* par le cœur varie en fonction de la glycémie. Dès que la glycémie baisse au-dessous de 0,80 g/l la consommation de glucose par le myocarde se réduit. Inversément si la glycémie s'élève, le muscle cardiaque extrait du glucose en quantité beaucoup plus importante.

Les perfusions glucosées accroissent la consommation glucidique du myocarde.

KIEN et SHERROD (1960), grâce à du galactose 1 C14 non métabolisable, constatent que la digoxine, comme l'Insuline, augmente le transport membranaire des sucres.

— *La consommation de lactate* par le cœur est également importante. Elle s'élève quand la lactacidémie augmente. Il y a beaucoup de divergences dans les chiffres fournis à propos de la consommation de lactate par le myocarde. Selon les auteurs elle pourrait représenter de 11 à 60 % des sources énergétiques du myocarde. Ainsi, l'acide lactique, produit de déchet du muscle squelettique, se trouve au contraire utilisé par le muscle cardiaque.

« *Cette aptitude spéciale du myocarde lui permet donc de s'adapter aux conditions humorales de l'effort physique,* lesquelles comportent on le sait, une hyperlactacidémie et même

éventuellement une hypoglycémie » (G. HERAUD). Pour cet auteur les glucosides de la digitale accroissent légèrement le taux d'extraction du glucose et de l'acide lactique.

3° UTILISATION DE LIPIDES, DE CORPS CETONIQUES PAR LE MYOCARDE :

L'importance des acides gras comme source d'énergie pour le muscle cardiaque est démontrée par de nombreux travaux. Les lipides fourniraient de façon habituelle les 2/3 de l'énergie du cœur ou au moins 40 à 50 %.

Les corps cétoniques peuvent être utilisés par le cœur. Selon J. BING ils pourraient représenter 5 % des oxydations myocardiques. Ils sont surtout utilisés en cas de diabète. D'autre part leur utilisation par le cœur est inhibée par la mise à sa disposition d'hydrates de carbone.

4° L'UTILISATION D'ACIDES AMINES PAR LE MYOCARDE,

est également un fait démontré. Une légère augmentation de la concentration sanguine en acides aminés entraîne un accroissement du taux d'extraction de ces nutriments par le cœur. « Les acides aminés qui sont ainsi extraits pourraient servir soit de source énergétique, soit de matériaux utilisables pour la reconstitution des protéines de structure de la fibre myocardique » (HERAUD).

5° OXYGENE ET DIGITALIQUES :

a) *Rôle de l'oxygène dans l'action des digitaliques :*

LOUBATIERES (1951) a montré au cours d'une de ses expériences que « la réduction de la tension partielle de l'oxygène dans le milieu ambiant n'est pas un obstacle à la manifestation de l'action des digitaliques ».

Bien plus, il admet avec DEL POZO et collaborateurs, que l'anoxie relative qui se crée à la faveur d'un phénomène d'ischémie musculaire favorise l'action pharmacodynamique des digitaliques.

LOUBATIERES pense « *qu'il existe dans l'insuffisance cardiaque en tant qu'éléments constituants un certain degré d'anoxie et d'ischémie musculaire* ».

b) *Action des digitaliques sur la consommation d'oxygène du cœur :*

— Selon HAYDU et LEONARD (1959) l'augmentation de la consommation d'oxygène constatée sur le cœur est due essentiellement à l'accroissement du travail mécanique. Ceci paraît vrai pour un cœur défaillant dans une préparation cœur-poumon.

— Pour LABORIT, l'accroissement de la consommation d'oxygène ne serait pas forcément lié à l'accroissement de l'énergie mécanique libérée. En effet, certains travaux montrent que l'Ouabaïne augmente la contractilité du muscle hypodynamique, d'une manière plus intense et plus précose que sa consommation d'oxygène (LEE et COLL. 1961).

III. — *ACTION DES DIGITALIQUES SUR LES ECHANGES IONIQUES :*

On sait actuellement que la digitale a une influence sur les mouvements ioniques et, à ce sujet, c'est le potassium qui intéresse au premier chef, ainsi que nous l'avons vu dans les chapitres précédents à propos de l'excitabilité et de la contractilité myocardique.

D'un autre côté, les modifications de l'équilibre ionique, qu'elles soient provoquées par la digitale ou qu'elles soient antérieures à son action ou favorisées par des thérapeutiques parallèles (Salidiurétiques) peuvent conditionner l'inefficacité ou au contraire l'efficacité de l'action digitalique.

Pour LABORIT, « *les glucosides tonicardiaques les plus actifs sont ceux qui agissent le plus activement sur les échanges ioniques* ».

— C'est surtout au cours de l'intoxication digitalique que l'attention fut attirée sur le rôle de l'élément ionique.

De nombreuses recherches biologiques ont montré qu'il fallait faire une place toute particulière aux *troubles ioniques principalement potassiques*, qu'entraîne l'absorption de la drogue surtout à dose toxique.

Il y a en effet une sortie de potassium cellulaire, confirmée par le cathétérisme du sinus coronaire. Cette fuite de potassium peut créer un déséquilibre du rapport $\frac{\text{Calcium}}{\text{Potassium}}$ au profit du calcium.

Or, on sait que l'injection de calcium est formellement contre indiquée chez un sujet en traitement par la digitale, car susceptible d'engendrer une tachycardie ventriculaire souvent fatale.

Dans l'intoxication digitalique avec troubles de l'excitabilité myocardique, l'administration du potassium peut entraîner une régression spectaculaire des extrasystoles, de la tachycardie ventriculaire, du flutter.

Rappelons enfin que l'électrocardiogramme au cours de l'intoxication digitalique est comparable au tracé d'hypokaliémie en certains de ces éléments.

— De nombreux auteurs ont étudié le rôle de la digitale sur les mouvements ioniques du K+ et les conclusions auxquelles ils aboutissent sont assez voisines.

Ainsi HADJU émet l'hypothèse que les digitaliques empêchent la rentrée cellulaire du potassium qui est sorti de la cellule en fin de systole.

Le pouvoir cellulaire à retenir le potassium diminue sous l'action des digitaliques selon GUTTMAN (1944).

On admet généralement que les mouvements du potassium sont intimement liés à ceux du Sodium. Toutefois, LABORIT fait remarquer, ainsi que nous l'avons rapporté plus haut, que les échanges ioniques Potassium-Sodium dépendent aussi de la structure métabolique des cellules. Ainsi, au niveau des cellules où la voie des pentoses prédomine l'inhibition de cette voie par les digitaliques empêche la réintégration du potassium.

Celle-ci sera par contre peu perturbée dans les régions où la voie des pentoses est absente. Il en est de même pour le sodium. En effet une structure métabolique mal dotée en cycle de KREBS aura du mal à rejeter le sodium dans les espaces extracellulaires.

— *En ce qui concerne le Sodium*, son rôle dans la contraction myocardique est mal précisé. Nous avons retrouvé dans nos observations l'action bien connue des digitaliques sur l'augmentation de la diurèse sodée. D'autre part, sur le plan plasmatique, nous avons constaté dans 12 observations une élévation de la natrémie sous l'influence des tonicardiaques et cela malgré l'accroissement de l'élimination urinaire du sodium. On s'interroge sur la signification de cette variation du Sodium sanguin.

— *Le Calcium* a d'autre part une grande importance. On sait depuis les travaux de CLARCK (1912) et LOEWI (1918) qu'il existe une relation entre la réponse inotrope positive aux digitaliques et la concentration en Calcium du milieu intracellulaire.

L'action additive des digitaliques et du Calcium peut se traduire dans certaines circonstances d'hypercalcémie, par un effet toxique et quelquefois mortel. Il est donc dangereux d'administrer des solutions de sels de calcium à des malades préalablement digitalisés.

Il est possible que les corps digitaliques favorisent l'accumu-

lation de Calcium dans le myocarde (CARBONESCU - PARASSHIV, 1941). Selon GOODELL et CATTELL « les digitaliques entraînent une perte importante de potassium par les cellules, modifiant ains le rapport $\frac{\text{Calcium}}{\text{Potassium}}$ au profit du Calcium dont on connaît les propriétés digitalomimétiques ».

— Nous revenons sur l'influence de la digitale sur *les mouvements du potassium qui ont particulièrement retenu notre attention.* Les auteurs admettent généralement que les glucosides tonicardiaques gênent la réintégration cellulaire du potassium : cette perturbation de la réintégration potassique explique-t-elle une élévation de la Kaliémie que nous avons observé dans 11 cas sous l'influence des digitaliques ?

Or, il se trouve que cette amélioration de la Kaliémie semblait correspondre, chez nos malades, à une amélioration de l'insuffisance cardiaque et en particulier du rythme. Mais nous remarquons dans certaines observations une dissociation dans les effets de la digitale sur les divers symptômes de l'insuffisance cardiaque ;

— C'est ainsi que chez une malade en insuffisance cardiaque congestive grave, avec tachycardie à 146 et oligurie extrême, sous l'action de 5 injections I.V. de Cédilanide le rythme passait de 146 à 90 par minute, tandis que la malade demeurait quasiment anurique. La Kaliémie tombait de 4,3 à 3 mEq/litre. La mort survint peu après.

On note donc une dissociation de l'effet du tonicardiaque qui se traduit par une action favorable sur le rythme mais aucune action sur la tonicité du myocarde, les œdèmes, la diurèse.

— A l'inverse chez une malade en I.C. congestive légère, traitée par de longues cures de digoxine nous notons une action nulle sur le rythme cardiaque et un effet général favorable. Du point de vue biologique nous avons remarqué une élévation de la Kaliémie.

Il est très difficile d'établir une relation quelconque entre les variations de la Kaliémie, l'action sur le rythme cardiaque et l'effet hémodynamique des digitaliques. Néanmoins *il semble que la baisse de la Kaliémie sous l'influence des tonicardiaques soit un élément défavorable dans le pronostic de l'insuffisance cardiaque.*

En effet, dans les deux cas où nous avons noté une chute de la Kaliémie, l'évolution a été fatale. Nous avons cité précédemment l'une de ces observations. L'autre cas intéresse une malade diabétique qui depuis deux à trois ans présentait des poussées d'insuffisance cardiaque et des crises d'œdème aigu du poumon et chez qui, petit à petit, s'est installée une insuffisance cardiaque congestive légère sensible à des cures espacées de tonicardiaques. Elle est facilement équilibrée par des antidiabétiques oraux. Puis l'insuffisance cardiaque s'est rapidement accentuée ; assez peu sensible à deux cures tonicardiaques classiques, elle a répondu parfaitement à une cure digitalique assez forte de LX gouttes en trois jours, au cours de laquelle nous avons réalisé le premier bilan. Nous avons constaté, du point de vue biologique, une diurèse sodée considérable et une diurèse potassée équilibrée avec la diurèse hydrique. La Kaliémie passait de 3,6 à 3,9 mEq/litre. De même on notait une élévation de la natrémie de 140 à 146 mEq/L.

Par la suite nous avons réalisé des cures successives soit moyennes, soit intensives de digitaline, de digoxine ou de cédilanide I.V., mais avec une efficacité de moins en moins favorable et on a été obligé de donner des diurétiques. En outre nous avons remarqué sous l'effet des digitaliques, une baisse de la kaliémie qui passait à 3,2 mEq/litre et qui ne fut guère modifiée par l'administration de potassium. L'évolution a été rapidement irréductible et fatale.

Il est possible que chez cette malade diabétique et dans cette insuffisance cardiaque ancienne, soumise à des thérapeutiques diurétiques et tonicardiaques répétées du fait de leur progressive inefficacité, les désordres métaboliques, et singulièrement ioniques aient influencé l'irréductibilité de l'insuffisance cardiaque. Du fait de l'hypokaliémie, accrue d'ailleurs par les cures digitaliques, peut-être aurions-nous dû penser davantage à une thérapeutique métabolique eutrophique et « repolarisante » de la fibre myocardique.

En ce qui concerne l'intensité des doses thérapeutiques, l'observation ci-dessus rapportée peut faire craindre qu'une digitalisation massive, susceptible de perturber l'équilibre ionique de la fibre myocardique, soit défavorable sur les insuffisances cardiaques anciennes lorsqu'elle devra être suivie de cures digitaliques répétées.

C'est encore une fois soulever l'importance des facteurs métaboliques de l'insuffisance cardiaque, la nécessité de ne plus avoir seulement en vue l'hémodynamique mais de penser à la correction des déséquilibres métaboliques ou à leur prévention surtout dans les cardiopathies anciennes.

IV. — *EFFETS DIGITALIQUES ET STRUCTURES METABOLIQUES*

En fonction de la Spécificité tissulaire myocardique

La première synthèse valable semble avoir été faite par LABORIT en 1963.

A la suite d'études expérimentales réalisées sur l'oreillette, l'iléon et l'artère isolés du lapin, l'auteur aboutit aux conclusions que le lieu d'action des glucosides tonicardiaques se situe après la synthèse du glucose -6- Phosphate, essentiellement sur la voie des pentoses. Les digitaliques gênent la repolarisation, ce que confirme d'ailleurs l'enregistrement par électrodes intracellulaires sur le tissu spécifique, d'où ralentissement du rythme.

— D'ailleurs VASSALE et collaborateurs (1962) ont montré que les effets toxiques de l'Ouabaïne sont enregistrables surtout sur les fibres de PURKINJE, les fibres ventriculaires restant indemnes. Cette action toxique s'exprime par un ralentissement de la repolarisation.

— D'autre part WOLLENBERGER (1962) a montré que l'Ouabaïne favorisait le passage du lactate au pyruvate. En cas de déplétion des réserves glycogéniques, qu'accompagne généralement un accroissement des lactates en circulation, les digitaliques favoriseront l'utilisation de ces lactates par le myocarde.

Le devenir du pyruvate formé sera :

— Soit l'entrée dans le cycle tricarboxylique, pour alimenter le myocarde et restaurer l'amplitude contractile,

— Soit la rentrée dans la voie des pentoses, utile pour la restauration du rythme.

LABORIT en conclut que les glucosides tonicardiaques ont un rôle favorable sur la grande insuffisance cardiaque où on note un épuisement des sources hydrocarbonées et une surproduction des acides lactiques.

Nous avons vu précédemment que les digitaliques gênaient la réintégration cellulaire du potassium. Dans plusieurs de nos observations nous avons constaté une élévation de la Kaliémie

sous l'influence des tonicardiaques ; Celà peut s'expliquer par une inhibition de la voie des pentoses qui permet la réintégration cellulaire du potassium. On sait par ailleurs que l'inhibition de cette voie métabolique par les digitaliques entraîne un ralentissement et une régularisation du rythme cardiaque.

Dans la majorité de nos observations nous avons enregistré un effet favorable sur le rythme cardiaque, parallèlement à une augmentation de la Kaliémie. On ne saurait dire s'il y a un rapport quelconque entre ces deux phénomènes, d'autant que dans certains cas, bien que la Kaliémie augmentait sous l'influence des tonicardiaques, l'action de ces derniers sur le rythme était nulle. Ainsi que nous l'avons signalé plus haut, rappelons que dans les cas où on avait constaté une baisse de la Kaliémie sous l'influence des digitaliques, le pronostic de l'insuffisance cardiaque s'est avéré défavorable.

V. — *CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES*

Les études métaboliques de l'insuffisance cardiaque et de l'action de la digitale, à l'heure actuelle en pleine évolution, sont en train de nous faire mieux comprendre les raisons d'échecs de certaines thérapeutiques tonicardiaques et l'intérêt d'une médication eutrophique du myocarde.

En effet on connaît mieux ainsi que nous l'avons analysé les facteurs métaboliques de l'excitabilité et de la contractilité du myocarde. On comprend par conséquent leur importance dans l'insuffisance cardiaque.

A l'heure actuelle nous neutralisons mieux les accidents cardiaques aigus et nous modifions la pathologie myocardique en prolongeant l'insuffisance cardiaque. De ce fait, mais également du fait de certaines thérapeutiques (abus des diurétiques, corticothérapie inconsidérée, exagération des régimes) arrive un moment où la cause de l'insuffisance cardiaque ne joue plus le rôle prédominant et où les perturbations métaboliques conditionnent la gravité de la maladie et sont responsables de la résistance ou de l'insensibilité de l'insuffisance cardiaque à la thérapeutique digitalique. Cela est particulièrement important dans l'insuffisance cardiaque sénile, dans l'insuffisance cardiaque des diabétiques, des cirrhotiques, des endocriniens, des obèses, des dénutris.

Dans ces conditions les matériaux métaboliques fournis par la cellule myocardique, et nécessaires à la manifestation de l'action digitalique, sont déficients ; Il en résulte une mauvaise réponse du myocarde aux tonicardiaques. Ces matériaux métaboliques représentent les points d'impacts de l'action de la digitale sur le myocarde ; à partir de ces points d'impacts et par l'intermédiaire de ces facteurs métaboliques, l'action de la digitale se manifeste sur l'activité ATPasique de la myosine, sur l'équilibre ionique et le potentiel de membrane des cellules, et par conséquent sur le dynamique cardiaque.

Il n'est pas jusqu'à la full digitalisation, si elle est répétée, qui pourrait contribuer à la perte d'efficacité du tonicardiaque par épuisement du matériel métabolique indispensable à son action.

On comprend mieux actuellement les principes de la thérapeutique tonicardiaque qui avaient été établis autrefois uniquement sur des bases empiriques.

— Dans les formes récentes et aiguës d'insuffisances cardiaques, digitalisation massive. Ce qu'on appelle maintenant la full digitalisation est la technique conseillée par POTAIN, mais critiquée et abandonnée par suite de l'évolution fâcheuse de la pratique tonicardiaque.

— Dans la vieille insuffisance cardiaque aiguë ou irréductible, lever les barrages mécaniquement.

La saignée, la diète totale de quarante-huit heures et le régime sans sel banal, l'eau de vie allemande et la ponction pleurale, sont moins défavorables que la répétition des diurétiques mercuriels, l'exagération des salidiurétiques ou du régime désodé dont l'action anorexiante est grave chez les cardiaques.

Dans ces vieilles insuffisances cardiaques il est important de penser aux thérapeutiques nutritionnelles, métaboliques : alimentation riche en sucres, anabolisants protidiques, adénosine triphosphate, chlorure de potassium, chlorure de magnésium ou mieux aspartate de potassium et de magnesium (LABORIT), vitamines B6, C, facteurs d'oxydation (coenzyme A).

En conclusion, la thérapeutique eutrophique du myocarde, la correction des désordres métaboliques, ont un rôle majeur susceptible de mordancer le myocarde à l'action de la digitale ou de rendre au myocarde les moyens de redonner à la digitale ses possibilités d'action.

CONCLUSION

L'étude de l'insuffisance cardiaque et, de ce fait, de la thérapeutique digitalique subit depuis ces toutes dernières années un élan nouveau ; Elle évolue et se complète. Les travaux actuellement en cours sont orientés vers le rôle des facteurs métaboliques. En particulier des considérations récentes à propos de l'excitabilité et de la contractilité du myocarde d'une part, des facteurs métaboliques de l'insuffisance cardiaque d'autre part, ont montré toute l'importance de l'élément ionique.

L'excitabilité du muscle cardiaque semble régie, d'une part par le potentiel d'action conditionné par les mouvements ioniques transmembranaires en fonction de la perméabilité spécifique de la membrane cellulaire, d'autre part par le taux de potassium intracellulaire et de calcium extracellulaire.

La contraction myocardique selon la théorie de FLECKENSTEIN est conditionnée par l'énergie libérée par les échanges ioniques et en particulier par les mouvements du potassium. LABORIT même envisage les variations du tonus cardiovasculaire sous l'angle du potentiel de membrane des cellules musculaires du cœur et des vaisseaux.

Mais le rapport $\frac{\text{Potassium intracellulaire}}{\text{Potassium extracellulaire}}$ qui conditionne au premier chef le potentiel de membrane semble lui-même lié au métabolisme cellulaire qui règle les mouvements ioniques.

Sans aller aussi loin que ces auteurs on peut tout au moins penser que l'équilibre ionique est fondamental dans la contraction myocardique car il conditionne pour une bonne part les facteurs de cette dernière, c'est-à-dire la formation d'actomyosine, facteur de contractilité, et le rôle de l'ATPase sur l'adénosine triphosphate, producteur d'énergie essentiel.

En outre, les catécholamines semblent agir directement sur la contraction de la fibre cardiaque grâce à une augmentation de l'activité phosphorylasique du myocarde.

Ainsi, bien que l'élément ionique joue un rôle important, il semble que le fond du problème soit dominé par un ensemble de facteurs métaboliques plus vastes et plus complexes qui interfèrent entre eux.

L'insuffisance cardiaque énergéticodynamique décrite par HEGGLIN prend désormais le premier pas dans l'insuffisance cardiaque quelle qu'en soit l'origine. Cela est surtout vrai dans les vieilles insuffisances cardiaques où on a tout lieu de penser que la régulation de l'équilibre hydroélectrolytique a pu être bouleversée par des cures tonicardiaques successives, mais surtout diurétiques et que la nutrition du myocarde a pu être perturbée par l'exagération des régimes.

Par ailleurs les travaux récents permettent de mieux connaître le mécanisme d'action de la digitale. Il semble que l'on puisse envisager trois points d'impacts des digitaliques sur le myocarde :

— Une action sur les microstructures du muscle : myosine, actine, actomyosine.

Les digitaliques augmentent l'activité ATPasique de la myosine. Ils favorisent la polymérisation de l'actine soit par inhibition de sa désamidase, soit par action directe. Enfin ils exerceraient une influence favorable sur les qualités mécaniques de l'actomyosine.

— Leur action métabolique se manifeste notamment sur l'adénosine triphosphate.

Les digitaliques semblent restaurer la concentration en A.T.P. du myocarde défaillant et faciliter son utilisation par le système contractile. De même ils accroissent le taux d'extraction du glucose et de l'acide lactique par le myocarde.

— Enfin, leur action sur les échanges ioniques est également très importante ; elle conditionne leur action thérapeutique.

Ainsi on se rend compte de la complexité du mécanisme d'action de la digitale et des raisons d'échecs de certaines thérapeutiques.

Très vite l'insuffisance cardiaque dépasse le stade hémodynamique et même énergéticodynamique dans lequel les tonicardiaques, les analeptiques et les diurétiques ont une action nécessaire et suffisante. L'élément métabolique prend vite la première place et une insuffisance cardiaque, quelle qu'en soit l'origine lésionnelle va ainsi devenir essentiellement métabolique.

Dans ces conditions il est indispensable d'associer des médications eutrophiques aux tonicardiaques, voire même de supprimer toute médication digitalique ou diurétique pour ne conserver que les analeptiques et surtout les myocardotrophiques à une posologie élevée, et en associant ces derniers entre eux, cela pour mordancer le myocarde à l'action de la digitale.

Si rien n'a supplanté les digitaliques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, la pratique de cette thérapeutique évolue en fonction des modifications des états pathologiques et biologiques issus de la prolongation de la maladie et des thérapeutiques annexes, notamment les diurétiques dont les effets favorables sont sévèrement contrebalancés par les déséquilibres biologiques qu'ils entraînent.

Ainsi, actuellement, la Digitale doit s'insérer dans une thérapeutique métabolique plus générale.

VU : *Le Président de thèse :*
DARDENNE

VU : *Le Doyen :*
LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer,
Toulouse, le 12 novembre 1964

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
A. LOYEN.

BIBLIOGRAPHIE

1) AUDIER - SERRADIMIGNI - FRANÇOIS - Mme ROUVIER. — Etude sur le métabolisme du potassium dans l'insuffisance cardiaque - *Marseille Médical* - 1963 n° 10.

2) AUDIER - SERRADIMIGNI - BILLE-ANDRAC. — Intérêt de la Kaliurie en Cardiologie - Congrès Société Ital. Cardio, San Remo, Juin 1961.

3) AUDIER - RUFF - SERRADIMIGNI. — L'élimination urinaire du potassium dans l'insuffisance cardiaque - *Actual. Cartiol. Angeiol.* Int. 1963, n° 2, 95-98.

4) BING R. J. — Le métabolisme du cœur - *La presse Médicale* 1958, 66, n° 45, 1015.

5) BRECHT K. — Problèmes actuels concernant le couplage entre excitation et contraction de la fibre musculaire striée - *Biologie Médicale* - Septembre-Octobre 1962 n° 5.

6) CHEVALIER H. — L'électrocardiogramme des troubles métaboliques - *Archives des Maladies du Cœur* - 51, 233, 1958.

7) HAZARD R. et J. — Variations de la sensibilité à la digitaline en fonction d ela Kaliémie - C.R. Société Biologie 1952 - 146.

8) HERAUD G. — Données modernes concernant la structure et le Métabolisme du Myocarde - *Presse Médicale* - Novembre 1960 - Tome 3.

9) HICHON et COLL. — Potassium et énergétique myocardique - *Semaine des Hôpitaux* 35, n° 100 - 4-12-1959.

10) HUXLEY H. E. — La contraction musculaire - *Endeavour* 1956 - 15, 177.

11) I. LEUSEN et E. LACROIX. — Les catécholamines et le muscle cardiaque - *Revue Canadienne Biologie* - 22. 2 juin 1963.

12) LABORIT H. - FAVRÉ - GUITTARD - LABORIT G. — Excitabilité neuro musculaire - Equilibre ionique et optimum thermique de fonctionnement tissulaire - *Presse Médicale* 1955 - 12. 223/227.

13) LABORIT H. - LETTERIER F. - F. BRUE. — Structure et orientation des voies métaboliques des tissus cardiaques - *La Presse Médicale* 1963 - Février 71, n° 8 - 387/390.

14) LABORIT H. — Mécanismes d'orientation des voies métaboliques en fonction de l'environnement et des agenst pharmacologiques *Agressologie* 1961 - a, 2, n° 5.

15) LABORIT H. et BRUE F. — Structure métabolique et fonction contractile (muscle strié, lisse et myocardique) et mécanisme d'action des médiateurs chimiques. *La Presse Médicale* 1962, 70, n° 19 - 917/920.

16) LABORIT H. — Le traitement des insuffisances cardiovasculaires et de l'infactus du myocarde par l'association Insuline, Glucose hypertonique, sels de potassium - *La Presse Médicale* 1963, 71 - N° 1.

17) LABORIT H. et HUGENARD P. — Echanges ioniques, tonus vasculaire - Métabolisme cellulaire. Bilan d'une étude expérimentale et aperçus thérapeutiques - *La Presse Médicale* 1956, 26, 605/608.

18) LABORIT H. et BRUE F. — Rapports entre l'action de l'adrénaline sur l'activité contractile et l'action repolarisante du Co_3H_2 métabolique - *Agressologie* 1962, b, 2, 341/344.

19) LABORIT H. - LETTERIER F. - BRUE F. — Sur le mécanisme d'action métabolique de certains glucosides tonicardiaques - *Agressologie* 1963 - Tome IV n° 2.

20) LA CHAPELLE Bernard. — Intoxication digitalique massive volontaire sur un cœur sain - Thèse 1960 - n° 205.

21) LARCAN A. — Le Métabolisme myocardique, son immense domaine en clinique humaine - *Agressologie* 1959.

22) LARCAN et COLL. — La Pathologie du gradient potassique. *Gazette des Hôpitaux* - 133 - n° Spécial, juin 1961.

23) LEGRAND et COLL. — Potassium et Rythme cardiaque - *Thérapie* 1956 - Tome XI - n° 6.

24) LEGRAND R. — Les électrolytes du milieu extracellulaire au cours de l'insuffisance cardiaque congestive - *Lille Médical* - 1961 - Tome VI - n° 7.

25) LOUBATIERES. — Mécanisme d'action des Substances digitaliques *Actualités Pharmacologiques* 1951 - 3me Série - 69.

26) LOUBATIERES. — Méthode d'étude et pharmacodynamie des Substances cardiotoniques. - *Journal Physiologie* - 1951 - 43.

27) LOUBATIERES. — Mécanisme d'action des substances digitaliques sur le métabolisme du cœur défaillant - *Thérapie* 1953, 8, n° 2.

28) MERLEN J.F. — Métabolisme du myocarde et troubles de sa contractilité - *Revue de Médecine* - Janvier 1960 - n° 1.

29) MERLEN J.F. — L'Insuffisance cardiaque d'origine métabolique - *Le Concours Médical* - 2 juillet 1960.

30) PETROVER H. — Le Métabolisme du potassium et ses troubles - *La France Médicale* - Novembre 1961 - n° 9.

31) SCHAPIRA G. — Biochimie des maladies du cœur - Conférence, 9 décembre 1957.